

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83615>

Роль инфекционных агентов в развитии нейродегенеративных заболеваний

© И.В. Литвиненко¹, В.Ю. Лобзин^{1, 2, 3}, В.А. Пушкарев¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.М. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

До настоящего времени нет единого мнения о причинах развития большинства нейродегенеративных заболеваний. В международных публикациях последних лет описываются различные гипотезы их развития. В качестве одной из них рассматривают инфекционную, предполагая, что инфекционный агент может запускать каскад патологических процессов, приводящих к манифестации различных нейродегенеративных заболеваний. На сегодняшний день прямая связь между инфекционной инвазией и развитием нейродегенеративных заболеваний не доказана полностью, однако данные литературы подтверждают гипотезу о том, что самые различные возбудители (вирусы, бактерии, внутриклеточные паразиты и пр.) могут индуцировать процесс нейронального воспаления с последующей нейродегенерацией. В результате проведенных исследований изучены и доказаны различные пути проникновения инфекционных агентов в центральную нервную систему. В случае уже изученных нейроинфекций воспалительные и альтеративные изменения нервной ткани происходят с непосредственным участием нейроглии и клеток иммунной системы, что может быть частью универсального триггерного механизма нейродегенеративного процесса. В то же время в случае ряда заболеваний возможна первостепенная роль конкретных (специфичных) инфекционных агентов. Было показано, что неврологические осложнения новой коронавирусной инфекции также могут возникать как в результате прямого цитопатического действия возбудителя, так и вследствие активации процессов нейровоспаления. Безусловно, данная гипотеза развития нейродегенеративной патологии требует всестороннего анализа и последующего подтверждения, однако изучение молекулярных и клеточных механизмов нейровоспаления и нейродегенерации уже открывает широкие перспективы для поиска возможных путей патогенетической терапии рассматриваемых заболеваний (библ.: 42 ист.).

Ключевые слова: инфекционные агенты; механизмы инвазии; микроглия; нейровоспаление; нейродегенеративные заболевания; нейротропные возбудители; протеинопатии.

Как цитировать:

Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Пушкарев В.А. Роль инфекционных агентов в развитии нейродегенеративных заболеваний // Известия Российской Военно-медицинской академии 2021. Т. 40. № 4. С. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83615>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83615>

The role of infectious agents in the development of neurodegenerative diseases

© Igor V. Litvinenko¹, Vladimir Yu. Lobzin^{1, 2, 3}, Vladimir A. Pushkarev¹¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;² I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia;³ Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Actually, there is no consensus about the causes of the development in most neurodegenerative diseases. Recent international publications describe various hypotheses of the genesis of such diseases. Infectious is considered as one of them, assuming an infectious agent can trigger a cascade of pathological processes that eventually lead to the manifestation of various neurodegenerative diseases. The direct relationship between infectious invasion and the development of neurodegenerative diseases is not fully proved yet, but these publications confirm the hypothesis that a variety of pathogens (viruses, bacteria, intracellular parasites etc.) can induce the process of neuronal inflammation with subsequent neurodegeneration. As a result of the scientific research, various ways of penetration of infectious agents into the central nervous system have been studied and proven. In the case of neuroinfections already studied, inflammatory and alterative changes in nervous tissue occur with the direct participation of neuroglia and cells of the immune system, which may be part of the universal trigger mechanism of the neurodegenerative process. At the same time, in the case of a number of diseases, the primary role of specific infectious agents is possible. It has been shown that neurological complications of a novel coronavirus infection can also occur as a result of both direct cytopathic action of the pathogen or activation of neuroinflammation processes. Of course, this hypothesis of neurodegenerative pathology requires a comprehensive analysis and subsequent confirmation, however, the investigation of molecular and cellular mechanisms of neuroinflammation and neurodegeneration already opens up broad prospects for finding possible pathogenetic therapy of these diseases (bibliography: 42 refs).

Keywords: infectious agents; mechanisms of invasion; microglia; neurodegenerative diseases; neuroinflammation; neurotropic pathogens; proteinopathy.

To cite this article:

Litvinenko IV, Lobzin VYu, Pushkarev VA. The role of infectious agents in the development of neurodegenerative diseases. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(4):25–32. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar83615>

Received: 20.10.2021

Accepted: 07.11.2021

Published: 12.11.2021

ВВЕДЕНИЕ

Нейродегенеративные заболевания — наиболее часто встречающаяся в неврологической практике группа прогрессирующих патологических состояний с неустановленной этиологией. До настоящего времени нет единого мнения о причинах развития таких болезней, как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), рассеянный склероз (РС). Публикации последних лет описывают различные гипотезы их развития. В качестве одной из них рассматривают инфекционную, предполагая, что инфекционный агент (чаще — вирус) может индуцировать процесс нейронального воспаления с последующей нейродегенерацией [1, 2].

Впервые гипотеза о том, что инфекционный процесс может лежать в основе развития БА, упоминалась еще в работе А. Альцгеймера в 1907 г. [3]. За прошедшие более чем сто лет в качестве конкретных этиологических факторов изучались различные возбудители, однако в последнее время приводится все больше сведений о полиэтиологичности данного процесса.

На сегодняшний день прямая связь между инфекционной инвазией и развитием нейродегенеративных заболеваний не доказана полностью, однако данные литературы подтверждают гипотезу о том, что самые различные возбудители могут запускать каскад патологических процессов, приводящих к нейродегенерации.

Общие механизмы инвазии и развития нейровоспаления

Существует несколько основных путей проникновения возбудителей в центральную нервную систему (ЦНС).

В первом случае речь идет о различных механизмах проникновения вирусов и бактерий через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) — либо по механизму «тройного коня» (что типично, к примеру, для лентивирусов), либо через поврежденные эндотелиальные клетки (как, например, коронавирус SARS-CoV-2), либо путем свободного проникновения через ГЭБ (спирохеты). Преодоление инфекционным агентом ГЭБ, вызывая реакцию глиальных клеток, приводит к активации микроглии и астроцитов, синтезу провоспалительных цитокинов, фагоцитозу синапсов, повреждению нервных клеток. В таком случае становятся понятными причины развития воспалительного процесса, который отнюдь не является асептическим [4].

Второй описанный механизм представляет собой инвазию инфекционного агента через периферические нервы по механизму ретроградного аксонального транспорта [5]. Подобное явление описано для вирусов гриппа и герпетической группы, коронавирусов, некоторого рода спирохет.

Развивающееся в ответ на проникновение возбудителя нейровоспаление, не сопровождаясь (как правило) видимыми клиническими проявлениями, характеризуется накоплением и активацией (через клеточные

и молекулярные иммунные факторы) астроцитов и микроглии, которые, в свою очередь, являются резидентными иммунными клетками ЦНС и играют важную роль в регуляции гомеостаза мозга на протяжении всей жизни. Возбудитель, активируя глиальные клетки, провоцирует высвобождение медиаторов воспаления — интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), интерферона-гамма (ИФН- γ) и др. В этих условиях активированные микроглияциты становятся основным источником реактивных форм кислорода и азота, а также возбуждающего нейромедиатора глутамата.

Транссинаптическая инвазия инфекционных агентов (среди которых чаще рассматриваются вирусы) через *n. vagus* и *n. olfactorius* в ЦНС сопровождается гиперпродукцией медиаторов воспаления и последующим образованием депозитов α -синуклеина. В экспериментальных исследованиях показано, что после ваготомии распространение синуклеинопатии может частично уменьшаться, а риск развития БП у лиц, перенесших ваготомию в течение 20-летнего периода наблюдения, ниже почти в 2 раза [6, 7].

На сегодняшний день хорошо изучены нейротоксические свойства β -амилоидного белка (А β) при БА, но в то же время существует немало доказательств того, что он проявляет защитные свойства в отношении различных инфекционных агентов [8]. Существует предположение, что β -амилоид является защитным белком, а его гиперпродукция отражает процесс борьбы с церебральным инфекционным агентом. Исследования последних лет позволяют рассматривать А β как белок с физиологическими иммунными свойствами, обладающий противомикробной активностью [9–11]. В таком случае данные свойства β -амилоида указывают на возможность инфекционной этиологии БА и позволяют рассматривать формирование амилоидных бляшек (депозитов А β) как естественный иммунный ответ на поступающий извне инфекционный агент.

Бактериальные возбудители

Среди бактериальных возбудителей, которые гипотетически могут индуцировать нейродегенеративные заболевания, наиболее часто рассматривают различные спирохеты (трепонемы, боррелии). Подтверждением этому служит обнаружение спирохет в ликворе и головном мозге умерших с гистологически подтвержденной БА [12]. Являясь грамотрицательными палочками, спирохеты отличаются от других бактерий способностью проникать через ГЭБ и приводить к латентным, персистирующим инфекциям (таким, как нейросифилис, например). Кроме того, они могут распространяться посредством гематогенной или лимфогенной диссеминации, а также ретроградным транссинаптическим током (в том числе через обонятельный тракт и тройничный нерв). Боррелии могут запускать нейродегенерацию путем индукции нейронального воспаления по особому механизму: в ответ на персистенцию спирохет в головном мозге

запускается процесс гиперфосфорилирования тау-белка с образованием нейрофибриллярных клубков, которые являются иммунореактивными [13].

В современных работах указываются и другие микроорганизмы, способные вызывать и быть факторами риска развития нейродегенеративных заболеваний. Среди них указывался, например, паразит *Toxoplasma gondii*, которым (по современным оценкам) инфицировано около трети населения планеты. В течение длительного времени проявлялся интерес к изучению возможной роли этого паразита в развитии неврологических и психических расстройств, в том числе и БА. По данным T. Nayeri et al. (2021), *T. gondii* может играть определенную роль в прогрессировании БА, используя такие механизмы, как индукция иммунных реакций с развитием нейровоспаления, изменение уровней нейротрансмиттеров и активация специфических ферментов [14].

В исследованиях последних лет было показано, что в головном мозге умерших с БА обнаруживается *Porphyromonas gingivalis* — ключевой возбудитель хронического периодонтита, который продуцирует токсичные протеазы (гингипаины). Указанные субстанции были обнаружены в большом количестве в головном мозге умерших с БА, а их уровень коррелировал с содержанием тау-протеина. В экспериментальных моделях на мышах было показано, что оральное инфицирование приводило к колонизации (накоплению) бактерий в головном мозге, а также увеличению синтеза амилоидного белка Аβ-42 — основного компонента амилоидных бляшек. Инфицирование мышей (без патологической изоформы апополипротеина Е) *P. gingivalis* приводило к проникновению возбудителя в головной мозг и активации пути комплемента [15]. Более того, оказалось, что гингипаины проявляют и нейротоксические свойства (*in vitro* и *in vivo*), оказывая пагубное воздействие на тау-белок, необходимый для нормального нейронального функционирования.

Вирусные агенты

Вирусы могут вызывать повреждение нервной ткани двумя путями: либо непосредственно через цитоллиз, либо через индукцию воспалительных процессов. Нейротропные вирусы (например, вирусы герпетической группы, арбовирусы, вирус гриппа, ротавирусы) обладают способностью избегать немедленного иммунного ответа, благодаря чему проникают в ЦНС незаметно и практически беспрепятственно [16]. Недостаточная для эрадикации возбудителя иммунореактивность предопределяет его хроническую персистенцию в ткани головного мозга. Формирование в этом случае системного и/или местного воспалительного процесса создает предпосылки для проникновения возбудителя в ЦНС — либо через ГЭБ, либо через периневрий периферических нервов.

Вирусные белки и нуклеиновые кислоты распознаются семейством поверхностных хост-белков, так называемых толл-подобных рецепторов. Такие рецепторы широко

представлены на антигенпрезентирующих клетках, таких как В-лимфоциты, дендритные клетки, моноциты, макрофаги и микроглия. Кроме того, они могут экспрессироваться на эндотелиоцитах церебральных артерий, астроцитах, олигодендроцитах и собственно нейронах. Активация данных рецепторов запускает синтез противовирусных медиаторов, таких как интерфероны, провоспалительные цитокины и хемокины [17].

Вирус простого герпеса первого типа (ВПГ-1), внедряясь в слизистую оболочку полости рта или носа, способен проникать в тригеминальный узел или обонятельную луковицу, где может длительно персистировать, а при определенных условиях — активироваться и быстро проникать в ЦНС. Важно отметить, что ВПГ-1 может подавлять индукцию нейронального апоптоза в обонятельном нейроэпителии и гассеровом узле. Известно, что периодическая реактивация с аксональным перемещением вновь реплицированных вирусов сопровождается клинической манифестацией в виде везикулярной сыпи или изъязвлений. Однако с некоторых пор доказана возможность движения вируса и в другую сторону (о чем ранее известно не было), в результате чего он распространяется в ЦНС, где может вызывать продуктивную инфекцию, которая обычно протекает легко, а может быть и вовсе латентной [18]. В частности, новые вирионы могут поражать лимбическую систему, в том числе гиппокамп, таламус и амигдалу. Действительно, при герпетическом энцефалите основной зоной поражения является именно лимбическая система, что, вероятно, вызвано инвазией ВПГ-1 через обонятельную луковицу из обонятельного эпителия [19].

Возможная патофизиологическая связь между ВПГ-1 и амилоидогенезом показана в экспериментальных исследованиях. Дело в том, что Аβ имеет в определенной степени схожую последовательность с гликопротеином В вируса герпеса. В исследовании W.A. Eimer (2018) установлено, что олигомеры Аβ ингибируют репликацию ВПГ-1 *in vitro*, а у трансгенных мышей предотвращают развитие острого вирусного энцефалита [20]. Существует предположение, что вирусный белок действует как матрица для транскрипции амилоидного белка. В исследованиях M.A. Wozniak et al. (2007) показано отложение Аβ в мозге мышей, инфицированных ВПГ-1, в материале амилоидных бляшек которых при этом обнаруживались высокие титры ВПГ-1 [21]. Помимо этого, ВПГ-1 способствует индукции нейрональной эксайтотоксичности и активации внутриклеточного кальциевого сигналинга, что потенцирует и внутриклеточное накопление Аβ, и гиперфосфорилирование тау-протеина [22, 23]. И хотя механизмы амилоидогенеза при герпесной инфекции до конца не известны, предполагается, что ВПГ-1 способен вызывать аккумуляцию амилоидного белка.

Известно, что периневральное проникновение в ЦНС вируса гриппа может способствовать активации микроглии, гиперфосфорилированию и агрегации α-синуклеина, что приводит к дофаминергической нейрональной

дегенерации черной субстанции через 2 мес после разрешения инфекции [24].

Важное место в изучении роли инфекций как этиологического фактора БП занимает гипотеза «двойного удара», впервые предложенная С.Н. Hawkes et al. (2007). Согласно одному из положений, на инициальных стадиях заболевания в патологический процесс с отложением телец Леви вовлекаются обонятельная луковица и преганглионарные парасимпатические волокна блуждающего нерва [25]. Другое положение этой гипотезы усматривает важную роль дисбиоза кишечника в развитии нейродегенеративных заболеваний [26]. Например, известно, что у детей с норовирусной инфекцией наличие α -синуклеина в стенке кишечника сохранялось более полугода после острой фазы заболевания, а его уровень коррелировал со степенью инфильтрации слизистой [27]. В то же время для развития БП большее значение может иметь нарушение процессов удаления избытка агрегатов патологических форм α -синуклеина. Таким образом, в патогенезе указанного заболевания сомнительно выделение ведущей роли какого-либо из специфических причинных агентов.

Серологические исследования подтверждают значение энтеровирусов и вирусов герпетической группы в манифестации БАС, при котором наблюдается фатальное повреждение мотонейронов. В качестве этиологического фактора БП в прошлом веке длительно рассматривался флавивирус (возбудитель японского энцефалита), а позднее — вирус гриппа. Вирусы герпетической группы также ассоциированы с развитием РС [28].

Влияние новой коронавирусной инфекции на ЦНС

Как уже известно, «входными воротами» в тканях для возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19) являются ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2), сериновая протеаза TMPRSS2, а также индуктор внеклеточных матриксных металлопротеиназ (EMMPRIN) CD147 [29–33]. Стоит отметить, что эти молекулы в физиологических условиях также представлены и в ЦНС [34, 35]. В головном мозге АПФ2 экспрессируется глией, нейронами и эндотелиоцитами кровеносных сосудов, что делает мозг более уязвимым для COVID-19 [36].

По аналогии с вышеописанными вирусными инфекционными агентами (в частности, ВПГ-1) и другими коронавирусами нейроинвазия SARS-CoV-2 достигается несколькими путями: это может происходить ретроградно по нервам (например, обонятельному или блуждающему), транссинаптически через инфицированные нейроны, трансэндотелиально (через поврежденный эндотелий церебральных сосудов) или посредством миграции лейкоцитов через ГЭБ [37–39]. Также доступу вируса в мозг может способствовать глимфатическая система мозга, в которой глиальные клетки играют важную роль в коммуникации между кровью и нервной системой [40].

В экспериментальных моделях на трансгенных мышах было показано, что SARS-CoV-2 проникал в головной мозг через эпителий носовой полости, распространяясь далее

по ткани мозга: на начальной стадии процесса вирус обнаруживался в грушевидной коре, базальных ганглиях, среднем мозге, гипоталамусе (т. е. областях, которые так или иначе связаны с обонятельной системой); в дальнейшем поражались черная субстанция среднего мозга, миндалевидное тело, гиппокамп и мозжечок. Данный процесс вызывал развитие выраженных неврологических нарушений (нередко приводящих к смерти животных), которые в первые сутки ассоциировались с интенсивной гибелью нейронов, но при этом не сопровождались развитием выраженного нейровоспаления, явлениями астроглиоза и активацией микроглии. Однако в дальнейшем регистрировалась гиперпродукция провоспалительных цитокинов в ткани головного мозга, что зачастую становилось причиной летальности [41].

Таким образом, было показано, что неврологические осложнения новой коронавирусной инфекции также могут возникать в результате как прямого цитопатического действия возбудителя, так и активации нейровоспаления (в результате «цитокинового шторма»), сопровождающегося нарушением целостности ГЭБ, которое в большой степени способствует как проникновению вируса в ЦНС, так и поддержанию нейровоспалительных реакций [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случае уже изученных нейроинфекций воспалительные и альтеративные изменения нервной ткани происходят с непосредственным участием нейроглии и клеток иммунной системы, что может быть частью универсального триггерного механизма нейродегенеративного процесса.

Представляется логичным, что хроническая персистирующая инфекция в ЦНС может запускать каскад патологических процессов, приводящих в итоге к манифестации различных нейродегенеративных заболеваний.

Безусловно, данная гипотеза развития нейродегенеративной патологии требует всестороннего анализа и последующего подтверждения, однако изучение молекулярных и клеточных механизмов нейровоспаления и нейродегенерации уже открывает широкие перспективы для поиска возможных путей патогенетической терапии рассматриваемых заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berth S.H. Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration // *Front. Biosci.* 2009. Vol. 14, No. 1. P. 5239–5259. DOI: 10.2741/3595
2. Wouk J., Rechenchoski D.Z., Rodrigues B.C.D., et al. Viral infections and their relationship to neurological disorders // *Arch. Virol.* 2021. No. 166. P. 733–753. DOI: 10.1007/s00705-021-04959-6
3. Alzheimer A., Stelzmann R.A., Schnitzlein H.N., et al. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, «Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde» // *Clin. Anat.* 1995. No. 8. P. 429–431. DOI: 10.1002/ca.980080612
4. Liddel S., Gattenplan K., Clarke L., et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia // *Nature.* 2017. No. 541. P. 481–487. DOI: 10.1038/nature21029
5. Richards A., Berth S.H., Brady S., et al. Engagement of Neurotropic Viruses in Fast Axonal Transport: Mechanisms, Potential Role of Host Kinases and Implications for Neuronal Dysfunction // *Front. Cell Neurosci.* 2021. No. 15. P. 684762. DOI: 10.3389/fncel.2021.684762
6. Pan-Montojo F., Schwarz M., Winkler C., et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice // *Sci. Rep.* 2012. Vol. 2, No. 1. P. 898. DOI: 10.1038/srep00898
7. Svensson E., Horváth-Puhó E., Thomsen R.W., et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* 2015. No. 78. P. 522–529. DOI: 10.1002/ana.24448
8. Gosztyla M.L., Brothers H.M., Robinson S.R. Alzheimer's amyloid- β is an antimicrobial peptide: a review of the evidence // *J. Alzheimers Dis.* 2018. No. 62. P. 1495–1506. DOI: 10.3233/jad-171133
9. Bourgade K., Garneau H., Giroux G., et al. β -Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1 // *Biogerontology.* 2014. Vol. 16, No. 1. P. 85–98. DOI: 10.1007/s10522-014-9538-8
10. Bourgade K., Le Page A., Boci C., et al. Protective effect of amyloid- β peptides against herpes simplex virus-1 infection in a neuronal cell culture model // *J. Alzheimers Dis.* 2016. Vol. 50, No. 4. P. 1227–1241. DOI: 10.3233/jad-150652
11. Kumar D.K.V., Choi S.H., Washicosky K.J., et al. Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease // *Sci. Transl. Med.* 2016. Vol. 8, No. 340. P. 340ra72. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf1059
12. Vidasova D., Nemergut M., Liskova B., et al. Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease // *Microb. Cell Fact.* 2021. Vol. 20, No. 1. P. 25. DOI: 10.1186/s12934-021-01520-7
13. Miklossy J., Kis A., Radenovic A., et al. Beta-amyloid deposition and Alzheimer's type changes induced by *Borrelia spirochetes* // *Neurobiol. Aging.* 2006. No. 27. P. 228–236. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.018
14. Nayeri T., Sarvi S., Sharif M., et al. *Toxoplasma gondii*: A possible etiologic agent for Alzheimer's disease // *Heliyon.* 2021. Vol. 7, No. 6. P. e07151. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07151
15. Poole S., Singhrao S.K., Chukkappalli S., et al. Active invasion of *Porphyromonas gingivalis* and infection-induced complement activation in ApoE $^{-/-}$ mice brains // *J. Alzheimers Dis.* 2015. No. 43. P. 67–80. DOI: 10.3233/jad-140315
16. Wang T., Town T., Alexopoulou L., et al. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10, No. 12. P. 1366–1373. DOI: 10.1038/nm1140
17. Bsibsi M., Ravid R., Gveric D., et al. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2002. Vol. 61, No. 11. P. 1013–1021. DOI: 10.1093/jnen/61.11.1013
18. Lewandowski G., Zimmerman M.N., Denk L.L., et al. Herpes simplex type 1 infects and establishes latency in the brain and trigeminal ganglia during primary infection of the lip in cotton rats and mice // *Arch. Virol.* 2002. No. 147. P. 167–179. DOI: 10.1007/s705-002-8309-9
19. Mori I., Goshima F., Ito H., et al. The vomeronasal chemosensory system as a route of neuroinvasion by herpes simplex virus // *Virology.* 2005. No. 334. P. 51–58. DOI: 10.1016/j.virol.2005.01.023
20. Eimer W.A., Kumar D.K., Shanmugam N.K., et al. Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection // *Neuron.* 2018. Vol. 99, No. 1. P. 56–63. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.06.030
21. Wozniak M.A., Itzhaki R.F., Shipley S.J., et al. Herpes simplex virus infection causes cellular-amyloid accumulation and secretase upregulation // *Neurosci. Lett.* 2007. No. 429. P. 95–100. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.09.077
22. Zambrano A., Solis L., Salvadores N., et al. Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1 // *J. Alzheimers Dis.* 2008. No. 14. P. 259–269. DOI: 10.3233/jad-2008-14301
23. Piacentini R., Civitelli L., Ripoli C., et al. HSV-1 promotes Ca^{2+} -mediated APP phosphorylation and A β accumulation in rat cortical neurons // *Neurobiol. Aging.* 2011. No. 32. P. 2323.e13–2323.e26. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.009
24. Jang H., Boltz D., Sturm-Ramirez K., et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009. No. 106. P. 14063–14068. DOI: 10.1073/pnas.0900096106
25. Hawkes C.H., Del Tredici K., Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2007. Vol. 33, No. 6. P. 599–614. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x
26. Красаков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г., и др. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018. Т. 12, № 4. С. 23–29. DOI: 10.1134/s036211971908005x
27. Labrie V., Brundin P. Alpha-Synuclein to the Rescue: Immune Cell Recruitment by Alpha-Synuclein during Gastrointestinal Infection // *J. Innate. Immun.* 2017. Vol. 9, No. 5. P. 437–440. DOI: 10.1159/000479653
28. Lotz S.K., Blackhurst B.M., Reagin K.L., et al. Microbial Infections Are a Risk Factor for Neurodegenerative Diseases // *Front. Cell Neurosci.* 2021. No. 15. P. 691136. DOI: 10.3389/fncel.2021.691136
29. Alenina N., Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: evidence from transgenic animal models // *Neurochem. Res.* 2019. Vol. 44, No. 6. P. 1323–1329. DOI: 10.1007/s11064-018-2679-4
30. Lan J., Ge J., Yu J., et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor // *Nature.* 2020. Vol. 581, No. 7807. P. 215–220. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5
31. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein // *J. Virol.* 2014. Vol. 88, No. 2. P. 1293–1307. DOI: 10.1128/jvi.02202-13

32. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. 2020. Vol. 181, No. 2. P. 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
33. Chen Z., Mi L., Xu J., et al. Function of HAB18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus // *J. Infect. Dis.* 2005. Vol. 191, No. 5. P. 755–760. DOI: 10.1086/427811
34. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms // *ACS Chem. Neurosci.* 2020. Vol. 11, No. 7. P. 995–998. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00122
35. Bender S.J., Phillips J.M., Scott E.P., et al. Murine Coronavirus Receptors Are Differentially Expressed in the Central Nervous System and Play Virus Strain-Dependent Roles in Neuronal Spread // *J. Virol.* 2010. Vol. 84, No. 21. P. 11030–11044. DOI: 10.1128/jvi.02688-09
36. Finsterer J., Stollberger C. Update on the neurology of COVID-19 // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, No. 11. P. 2316–2318. DOI: 10.1002/jmv.26000
37. Kumar A., Pareek V., Prasoon P., et al. Possible routes of SARS-CoV-2 invasion in brain: In context of neurological symptoms

- in COVID-19 patients // *J. Neurosci. Res.* 2020. Vol. 98, No. 12. P. 2376–2383. DOI: 10.1002/jnr.24717
38. Najjar S., Najjar A., Chong D.J., et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports // *J. Neuroinflamm.* 2020. No. 17. P. 231. DOI: 10.1186/s12974-020-01896-0
39. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019 // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77, No. 8. P. 1018. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065
40. Plog B.A., Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future // *Annu. Rev. Pathol.* 2018. Vol. 13, No. 1. P. 379–394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018
41. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 // *J. Virol.* 2008. Vol. 82, No. 15. P. 7264–7275. DOI: 10.1128/jvi.00737-08
42. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // *Практическая пульмонология*. 2020. № 1. С. 78–81.

REFERENCES

1. Berth SH. Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration. *Front Biosci.* 2009;14(1):5239–5259. DOI: 10.2741/3595
2. Wouk J, Rechenchoski DZ, Rodrigues BCD, et al. Viral infections and their relationship to neurological disorders. *Arch Virol.* 2021;166:733–753. DOI: 10.1007/s00705-021-04959-6
3. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, et al. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clin Anat.* 1995;8:429–431. DOI: 10.1002/ca.980080612
4. Liddel S, Guttenplan K, Clarke L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature.* 2017;541:481–487. DOI: 10.1038/nature21029
5. Richards A, Berth SH, Brady S, et al. Engagement of Neurotropic Viruses in Fast Axonal Transport: Mechanisms, Potential Role of Host Kinases and Implications for Neuronal Dysfunction. *Front Cell Neurosci.* 2021;15: 684762. DOI: 10.3389/fncel. 2021.684762
6. Pan-Montojo F, Schwarz M, Winkler C, et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Sci Rep.* 2012;2(1):898. DOI: 10.1038/srep00898
7. Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2015;78: 522–529. DOI: 10.1002/ana.24448
8. Gosztyla ML, Brothers HM, Robinson SR. Alzheimer's amyloid- β is an antimicrobial peptide: a review of the evidence. *J Alzheimers Dis.* 2018;62:1495–1506. DOI: 10.3233/jad-171133
9. Bourgade K, Garneau H, Giroux G, et al. β -Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1. *Biogerontology.* 2014;16(1):85–98. DOI: 10.1007/s10522-014-9538-8
10. Bourgade K, Le Page A, Bocti C, et al. Protective effect of amyloid- β peptides against herpes simplex virus-1 infection in a neuronal cell culture model. *J Alzheimers Dis.* 2016;50(4):1227–1241. DOI: 10.3233/jad-150652
11. Kumar DKV, Choi SH, Washicosky KJ, et al. Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2016;8(340):340ra72. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf1059
12. Viganova D, Nemergut M, Liskova B, et al. Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease. *Microb Cell Fact.* 2021;20(1):25. DOI: 10.1186/s12934-021-01520-7
13. Miklossy J, Kis A, Radenovic A, et al. Beta-amyloid deposition and Alzheimer's type changes induced by *Borrelia spirochetes*. *Neurobiol Aging.* 2006;27:228–236. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.018
14. Nayeri T, Sarvi S, Sharif M, et al. *Toxoplasma gondii*: A possible etiologic agent for Alzheimer's disease. *Heliyon.* 2021;7(6):e07151. DOI: 10.1016/j.heliyon. 2021.e07151
15. Poole S, Singhrao SK, Chukkappalli S, et al. Active Invasion of *Porphyromonas gingivalis* and Infection-Induced Complement Activation in ApoE-/- mice Brains. *J Alzheimers Dis.* 2015;43:67–80. DOI: 10.3233/jad-140315
16. Wang T, Town T, Alexopoulou L, et al. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat Med.* 2004;10(12):1366–1373. DOI: 10.1038/nm1140
17. Bsibsi M, Ravid R, Gveric D, et al. Broad expression of Toll-like receptors in the human central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(11):1013–1021. DOI: 10.1093/jnen/61.11.1013
18. Lewandowski G, Zimmerman MN, Denk LL, et al. Herpes simplex type 1 infects and establishes latency in the brain and trigeminal ganglia during primary infection of the lip in cotton rats and mice. *Arch Virol.* 2002;147:167–179. DOI: 10.1007/s705-002-8309-9
19. Mori I, Goshima F, Ito H, et al. The vomeronasal chemosensory system as a route of neuroinvasion by herpes simplex virus. *Virology.* 2005;334:51–58. DOI: 10.1016/j.virol.2005.01.023
20. Eimer WA, Kumar DK, Shanmugam NK, et al. Alzheimer's Disease-Associated β -Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection. *Neuron.* 2018;99(1):56–63. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.06.030
21. Wozniak MA, Itzhaki RF, Shipley SJ, et al. Herpes simplex virus infection causes cellular-amyloid accumulation

and secretase upregulation. *Neurosci Lett.* 2007;429:95–100. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.09.077

22. Zambrano A, Solis L, Salvadores N, et al. Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis.* 2008;14:259–269. DOI: 10.3233/jad-2008-14301

23. Piacentini R, Civitelli L, Ripoli C, et al. HSV-1 promotes Ca²⁺-mediated APP phosphorylation and Aβ accumulation in rat cortical neurons. *Neurobiol Aging.* 2011;32:2323.e13–2323.e26. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.009

24. Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:14063–14068. DOI: 10.1073/pnas.0900096106

25. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007;33(6):599–614. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x

26. Krasakov IV, Litvinenko IV, Rodionov GG, et al. Evaluation of gut microbiota in parkinson's disease using gas chromatography with mass spectrometric detection. *Ann Clin Exp Neur.* 2018;12(4): 23–29. (In Russ.) DOI: 10.1134/s036211971908005x

27. Labrie V, Brundin P. Alpha-Synuclein to the Rescue: Immune Cell Recruitment by Alpha-Synuclein during Gastrointestinal Infection. *J Innate Immun.* 2017;9(5):437–440. DOI: 10.1159/000479653

28. Lotz SK, Blackhurst BM, Reagin, KL, et al. Microbial Infections Are a Risk Factor for Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Neurosci.* 2021;15: 691136. DOI: 10.3389/fncel.2021.691136

29. Alenina N, Bader M. ACE2 in brain physiology and pathophysiology: evidence from transgenic animal models. *Neurochem Res.* 2019; 44(6):1323–1329. DOI: 10.1007/s11064-018-2679-4

30. Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020; 581(7807):215–220. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5

31. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol.* 2014;88(2): 1293–1307. DOI: 10.1128/jvi.02202-13

32. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked

by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052

33. Chen Z, Mi L, Xu J, et al. Function of HAb18G/CD147 in invasion of host cells by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Dis.* 2005;191(5):755–760. DOI: 10.1086/427811

34. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7): 995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122

35. Bender SJ, Phillips JM, Scott EP, et al. Murine Coronavirus Receptors Are Differentially Expressed in the Central Nervous System and Play Virus Strain-Dependent Roles in Neuronal Spread. *J Virol.* 2010;84(21):11030–11044. DOI: https://doi.org/10.1128/jvi.02688-09

36. Finsterer J, Stollberger C. Update on the neurology of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(11):2316–2318. DOI: 10.1002/jmv.26000

37. Kumar A, Pareek V, Prasoon P, et al. Possible routes of SARS-CoV-2 invasion in brain: In context of neurological symptoms in COVID-19 patients. *J Neurosci Res.* 2020;98(12):2376–2383. DOI: 10.1002/jnr.24717

38. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflamm.* 2020;(17):231. DOI: 10.1186/s12974-020-01896-0

39. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurol.* 2020;77(8):1018. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065

40. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Ann Rev Pathol.* 2018;13(1): 379–394. DOI: 10.1146/annurev-pathol-051217-111018

41. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol.* 2008; 82(15):7264–7275. DOI: 10.1128/jvi.00737-08

42. Zaitsev AA, Savushkina OI, Chernyak AV, et al. Clinical and functional characteristics of patients who recovered from the novel coronavirus infection (COVID-19). *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020;1:78–81. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Игорь Вячеславович Литвиненко**, докт. мед. наук, профессор; адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Владимир Юрьевич Лобзин, докт. мед. наук, профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>; eLibrary SPIN: 7779-3569; Web of Science Researcher ID: I-4819-2016; Scopus Author ID: 57203881632; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Владимир Александрович Пушкарёв, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3715-2553>; eLibrary SPIN: 5193-9004; e-mail: vladimirpush@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Igor V. Litvinenko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>; eLibrary SPIN: 6112-2792; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013; Scopus Author ID: 57202361039; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

Vladimir Y. Lobzin, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>; eLibrary SPIN: 7779-3569; Web of Science Researcher ID: I-4819-2016; Scopus Author ID: 57203881632; e-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Vladimir A. Pushkarev, M.D.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3715-2553>; eLibrary SPIN: 5193-9004; e-mail: vladimirpush@yandex.ru